

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 02-256656  
(43) Date of publication of application : 17.10.1990

(51) Int.Cl.

C07C233/36  
C07C233/37  
C07C233/40  
C07C233/62  
C07C235/34  
C07D209/18  
// A61K 31/13  
A61K 31/16  
A61K 31/405

(21) Application number : 01-278283  
(22) Date of filing : 25.10.1989

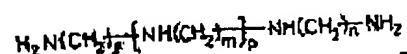
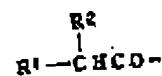
(71) Applicant : NAKAJIMA TERUMI  
(72) Inventor : NAKAJIMA TERUMI

(30) Priority  
Priority number : 63311414 Priority date : 09.12.1988 Priority country : JP

### (54) NEW POLYAMINE COMPOUND AND GLUTAMIC ACID RECEPTOR BLOCKER

(57) Abstract:  
NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R is R<sub>1</sub>CO-, hydrophobic acyl in formula II, R<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>- etc., (R<sub>1</sub> is alkyl, aryl, heterocyclic ring, etc.; R<sub>2</sub> is H or 1-20C alkyl); l, m and n are 3 or 4; p is 1, 2, etc.].  
EXAMPLE: N-[3-(3-Indolylacetyl amino)propyl]-N'-(3-aminopropyl)-1,4-butanediamine.

USE: A glutamic acid receptor blocker useful as a medicine for inhibiting nurotransmission and treating cerebropathy, etc.  
PREPARATION: Carboxylic acids expressed by the formula R<sub>1</sub>COOH and formula III are converted into carboxylic acid halides using a halogenating agent (e.g. thionyl chloride) and then reacted with a polyalkylene-polyamine expressed by formula IV in an organic solvent (e.g. chloroform) at -25 to +75°C to afford the compound expressed by formula I.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑪公開特許公報(A)

平2-256656

⑫公開 平成2年(1990)10月17日

⑬Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	厅内整理番号
C 07 C 233/36		7106-4H
233/37		7106-4H
233/40		7106-4H
233/62		7106-4H
235/34		7106-4H
C 07 D 209/16		7375-4C
// A 61 K 31/13	AAB	7475-4C
31/16	AAM	
31/405		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

## ⑬発明の名称 新規なポリアミン化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤

⑭特 領 平1-278283

⑮出 領 平1(1989)10月25日

⑯優先権主張 ⑯昭63(1988)12月9日 ⑯日本(JP) ⑯特願 昭63-311414

⑰発明者 中嶋 輝躬 東京都新宿区西落合4-6-21  
 ⑯出願人 中嶋 輝躬 東京都新宿区西落合4-6-21  
 ⑯代理人 弁理士 敏田 充生

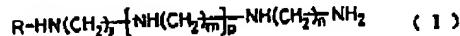
## 明細書

## 1. 発明の名称

新規なポリアミン化合物及び  
グルタミン酸レセプター遮断剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式(1)



[式中、Rは、下記一般式(II)又は一般式(III)で表される基のうち疎水性アシル基；



下記一般式(IV)又は一般式(V)で表され  
る基



(R<sup>1</sup>)は、アルキル基、シクロアルキル基、  
アリール基又は極素原基を示し、これらの基

は置換基を有していてもよい。R<sup>2</sup>は水素原  
子又は炭素数1～20のアルキル基を示す。)  
J、m及びnはそれぞれ同一又は異なって3  
又は4を示し、pは1又は2を示す。但し、  
pが1であるときは、J及びnは3、mは4  
であり、pが2であるときは、J及びnは4、  
mは3である。]

で表わされることを特徴とする新規なポリア  
ミン化合物。

2. 一般式(1)で表わされる化合物又はその  
塩を少なくとも有効成分として含有すること  
を特徴とするグルタミン酸レセプター遮断剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 【産業上の利用分野】

本発明は新規なポリアミン化合物及びグルタミ  
ン酸レセプター遮断剤に関し、より詳細には、グ  
ルタミン酸レセプターを遮断する活性を有し、神  
経伝達の抑制及び脳障害等の治療用医薬として有  
用な新規なポリアミン化合物及びグルタミン酸レ  
セプター遮断剤に関する。

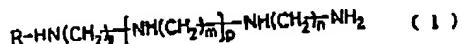
特圖平2-256656(2)

（この技術を発明が解説しようとする課題）

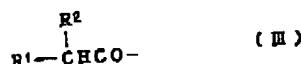
グルタミン酸は、哺乳類の脳、脊髄等の中権神経系及び尾虫類、甲殻類等の神經節融合部において、そのレセプターを介して興奮性神經伝達物質として機能していると考えられている。一方、グルタミン酸が過剰に存在すると、神經細胞の過剰な興奮をもたらし、神經細胞が死滅することも知られている。この現象は、海馬において、心停止、虚血栓等による脳虚血時に見られ、神經細胞の死滅は、記憶、空間的認知に係わる海馬に著しく大きな影響を及ぼす。従って、グルタミン酸に起因する脳神經疾患に対してグルタミン酸レセプターを一時的に遮断することは治療上、有益である。

グルタミン酸レセプター遮断特性を有する化合物として、NSTX、JSTX等が知られている (Y. Arasaki et al., Prog. Acad., Ser. B, 82, 959 (1988), Y. Arasaki et al., Biomed. Res., A, 197 (1987), Y. Arasaki et al., ibid., 8,

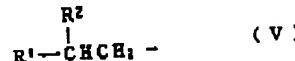
一方、本発明者らはジ・ロウグモ毒が神経伝導



(式中、Rは、下記一般式(Ⅰ)又は一般式(Ⅱ)で表される基のうち疏水性アシル基:



下記一般式 (N) 又は一般式 (V) で表される基



(R<sub>1</sub>は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環基を示し、これらの基は置換基を有していてもよい。R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数1~20のアルキル基を示す。) 1、m及びnはそれぞれ同一又は異なって3又は4を示し、rは1又は2を示す。但し、rが1であるときは、1及びnは3、mは4であり、rが2であるときは、1及びnは4、mは3である。]で表わされる既規なポリアミン化合物により、上記課題を解決す

透脂特性を有し、著しいグルタミン酸レセプター遮断活性を示すことを見い出し、その活性化合物の単離及び構造解析を行ない、複数種の塩基性アミド化合物について提案した（特願昭63-161369号）。

しかしながら、これらの化合物を用いるには、多量のクモ毒を採取する必要があるだけではなく、複雑な構造であるため、簡便かつ効率的に合成することが困難である。

本発明の目的は、構造が簡単で、容易に合成できると共に、クモ毒と同様な神經伝達遮断活性を有する化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤を低減することにある。

### 〔農田を解決するための手段および作用〕

本発明若らは、クモ毒の活性成分の構造について、発意検討した結果、簡単な構造でクモ毒と同様なヒスタミン放出活性、神経伝達遮断活性を有する化合物を見い出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記一般式(1)

るものである。・

本発明の化合物は、スペルミン、すなわちN,N'-ビス(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミン、または5,9,13-トリアザヘキサデカン-1,17-ジアミンの一方のアミノ基に、前記一般式(II)乃至一般式(V)で表される基が結合した構造を有している。

上記一般式(II)乃至一般式(V)で表される基において、R<sup>1</sup>のうちアルキル基としては、炭素数4以上、好ましくは7以上のアルキル基、例えば、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、イコシル基などの直鎖又は分岐鎖アルキル基が例示される。

シクロアルキル基としては、炭素数6以上のシクロアルキル基、例えば、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が例示される。

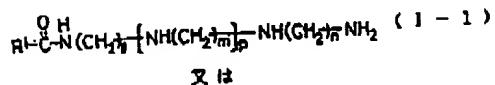
アリール基としては、例へば、  
ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナン

特圖平2-256656(3)

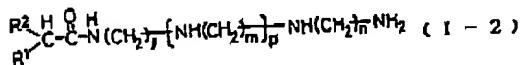
トリル基等が例示される。

複素環基としては、例えは、フリル、チエニル、  
ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキ  
サゾリル、ピリジル、インドリル、キノリル、イ  
ソキノリル、カルバゾリル、アクリジニル、ピロ  
リジニル、ペペリジノ、ビペリジニル、インドリ  
ニル、モルホリノ、モルホリニル基等が例示され  
る。

上記第Rの置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等のアルキル基；ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等のアルコキシ基；メトキカルボニル、エトキカルボニル、プロポキカルボニル、ブトキカルボニル基等のアルコキカルボニル基；ニトロ基；シアノ基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基；アミノ基；ア



24



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $J$ 、 $m$ 、 $n$ 及び $\rho$ は前記に同じ)

上記一般式(1-1)又は一般式(1-2)で表される本発明の化合物は、上記一般式(VI)で表わされるポリアルキレンポリアミンと、一般式(VII)又は一般式(VIII)で表わされるカルボン酸又はそのカルボキシ基が活性化された化合物とを、通常のアミド結合生成反応に供することにより製造できる。

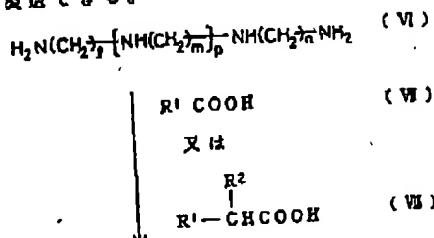
アミド結合生成反応としては、例えば、下記の種々の方法が採用できる。

(2) 一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸をハロゲン化剤を用いて取ハロゲン化合物、すなわちカルボン酸ハライドとし、該カルボン酸ハライドと一般式 (VI) で表されるポリアル

ヒドロキシアルミニノ酸等が例示される。

上記一般式(Ⅲ)及び一般式(Ⅴ)で表される基において、R<sub>2</sub>のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、イチトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、イコシル基などの直鎖又は分岐鎖アルキル基が例示される。

一般式（Ⅰ）で表わされる化合物のうち、前記一般式（Ⅱ）又は一般式（Ⅲ）で表されるアシル基を有する化合物は、例えば、下記反応工程式により、製造できる。



キレンポリアミンとを反応させる酸ハロゲン化法：

(b) 一般式 (VI) 及び一般式 (VII) で表されるカルボン酸を、クーニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エ斯特ルとし、該活性エ斯特ルと一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させる酸エ斯特ル化法：

(c) 一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸に、アルキルハロカルボン酸を反応させて混合酰無水物とし、これに一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンを反応させる混合法酰無水物法：

(d) 一般式 (VI) で表されるポリアルキレンホリアミンと、一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸とを、塩化チオニル、オキシ塩化リジン、五塩化リジン；例えば、ジメチルホルムアミドと、塩化チオニル、オキシ塩化リジン、ホスゲン等との反応で得られる（クロロメチレン）ジメチルアンモニウムクロライド等のビルスマイヤー

冀阅平2-256656(4)

(Vilsmeier) 試葉: N, N' - 亜シクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の総合剤の存在下で反応させる方法:

(e) 一般式 (VII) 及び一般式 (VI) で表されるカルボン酸を、無水酢酸等の脱水剤を用いてカルボン酸無水物とし、該酸無水物と一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させ  
る方法：

(f) 一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸の低級アルコールエスチルと一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させる方法など。

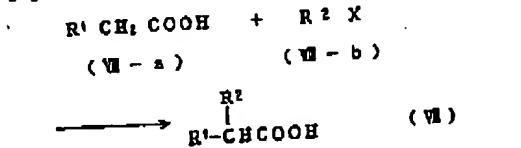
上記方法のうち、後処理及び反応効率の点から  
(a) 酸ハロゲン化法及び(b) 活性エステル化法が  
好ましい。なお、上記反応(a)において、ハロゲ  
ン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、  
五塩化リン等が使用できる。

一般式 (VI) で表わされるポリアルキレンポリアミンと一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されたカルボン酸との割合は、反応効率等を損わない

ねる。

上記反応は、必要に応じて、塩基性化合物の存在下で行なってもよい。反応は、通常、搅拌条件下、温度-25℃～75℃程度又は還流下で行なわれ、該反応は30分～48時間程度で終了する。

なお、前記反応式中、出発原料である一般式  
 $(IV)$  で表されるカルボン酸は、慣用の方法、例  
 えば、下記一般式 $(IV-2)$  で表される化合物の  
 カルボニル基に隣接する活性メチレン基の水素原  
 子を、一般式 $(IV-1)$  で表されるアルキルハラ  
 イドのアルキル基で置換する反応により得ること  
 ができる。



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記に同じ。 $\times$  はハロゲン風子を示す。)

一般式 (VII-b) で表される化合物は、通常、一般式 (VII-a) で表される化合物 1 モルに対し

範囲で適宜設定することがで居るが、ポリアルキレンポリアミンに2分子以上のアシル基が結合するのを抑制するため、ポリアルキレンポリアミンノカルボン酸を1モルであるのが好ましい。

一般式 (VI) で表わされるポリアルキレンポリアミンと一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表わされるカルボン酸との反応は、通常、有機溶媒の存在下で行なわれる。

上記有機溶媒としては、反応に惡性を及ぼさない種々の溶媒、例えば、ヘキサン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、シクロヘキサン等の脂環族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロカルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハログン化炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエスチル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等やこれらの混合溶媒が例示さ

て、1モル以上、好みしくは1.25-3モル使用される。この反応は、通常、不活性溶媒中、触媒の存在下で行なわれる。

上記不活性溶媒としては、反応に遮蔽影響を及ぼさない種々の溶媒、例えば、前記例示の有機溶媒が使用できる。また触媒としては、従来慣用の触媒、例えば、ローブチルリチウム等のアルキルリチウム触媒などが使用できる。

上記反応は、通常、機械条件下、温度-25℃～75℃程度の温度で行なうことができ、該反応は30分～24時間程度で終了する。

また前記一般式(1)で表される化合物のうち、前記一般式(IV)又は一般式(V)で表される並有する化合物は、前記一般式(1-1)又は一般式(1-2)で表される化合物を還元反応に付すことにより、製造することができる。該還元反応は、従来慣用の方法、例えば、ナトリウム、カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属又はその水酸化物、ナトリウムエトキシド等のアルコラートの存在下、エチレンクリ

特開平2-256656(5)

コール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール等の有機溶媒中でヒドラジンと反応させ、カルボニル基をメチレン基に還元するウォルフ-カーティッシュ-オルツベルク法、並びにアマルガムと塩酸の存在下で還元するクレメンセン還元法、ジボランで還元する方法などが採用できる。

一般式(I)で表わされる化合物は、通常の薬理的に許容しうる度、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、エタノリクロロ酢酸、ロートルエジスルホン酸、エタノリスルホン酸、シウ酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸との塩を形成してもよい。

目的化合物である一般式(I)で表わされる化合物は、例えば、蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、油媒抽出法などの慣用の分離精製手段、好ましくは分離能の高い液体クロマトグラフィにより、反応混合液から容易に単離、精製することができる。液体クロマトグラフィの様式としては、順相、逆相、陰イオン交換等が有効である。精製品の純度は、高速液体クロマトグラフィー、相関品の純度は、高通液体クロマトグラフィー、

#### 注射剤等の形態で使用される。

注射剤を調整する場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は投与され、かつ血液と等張であるのが好ましい。この場合、食塩、ブドウ糖やグリセリンを用いてこの濃度を調節してもよい。液剤、懸濁剤や乳剤の等張液を調製してもよい。液剤、懸濁剤や乳剤の調製に際して使用される希釈剤としては、例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール等が挙げられる。また通常の溶解助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含有させてよい。さらには、上記グルタミン酸レセプター遮断剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてよい。上記注射剤等や他の医薬品を含有させてよい。上記注射剤等は注射用蒸留水で所定の濃度に調整され、滅菌することにより調製される。

上記グルタミン酸レセプター遮断剤中に含有される一般式(I)で表わされる化合物の量は、特に制限されず、広い範囲で選択されるが、通常、

薄層クロマトグラフィ、泡気泳動等により検定でき、化合物の構造は、NMR、MSスペクトルにより確認することができる。

一般式(I)で表わされるポリアミン化合物の生理活性は、イセエビ等の甲殻類や昆虫等の適足動物の神経筋標本に対して興奮性後シナプス電位EPSPを発生させ、神經繊維に投与した化合物のEPSPに与える影響を調べることにより検定することができる。本発明の一般式(I)で表わされる化合物は、上記の検定法により著しいEPSP抑制効果、すなわちグルタミン酸レセプター遮断し、神經伝達を阻害する神經伝達遮断活性、ヒスタミン放出活性を示す。従って、本発明の化合物は、神經疾患の治療に際してグルタミン酸レセプター遮断剤として有用である。グルタミン酸レセプター遮断剤は、一般式(I)で表わされる化合物又はその塩を少なくとも有効成分として含有している。上記遮断剤の形態は、治療目的に応じて選択できるが、通常、液剤、乳剤や懸濁剤を含む

1~70重量%、好ましくは5~50重量%である。

本発明の化合物を含有するグルタミン酸レセプター遮断剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別等の条件や、疾患の程度等により適宜選択できるが、通常体重1kgに対して0.1~50mg程度である。従って、上記形態の製剤は投与単位中の有効成分として一般式(I)で表わされる化合物を10~1000mg程度含有するのが好ましい。

なお、注射剤は、単独で又はブドウ糖やアミノ酸等の通常の輸液と混合して静脉内投与され、さらに必要に応じて、単独で筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される。

#### 【発明の効果】

以上のように、本発明のポリアミン化合物によれば、構造が簡単で、容易に合成できると共に、クモ毒と同様なグルタミン酸レセプター遮断特性を有する。

またグルタミン酸レセプター遮断剤は、有効成分として少なくとも一般式(I)で表わされる化

特開平2-256656(6)

合物又はその塩を含有するのでグルタミン酸レセプター選択性に優れている。

## [实施例]

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明する。

参考例 1

乾燥テトラヒドロフラン10mlに、1-ナフチレン酢酸（2ミリモル）を添加し、アルゴン気流中、温度0℃で攪拌して溶解し、ローベンチルリチウム4ミリモルを添加し、温度0℃で30分間攪拌した。次いで、ローベンチルプロマイド2ミリモルと乾燥テトラヒドロフラン5mlの混合溶液を添加し、温度0℃で2時間攪拌した。反応混合液を2Nの塩酸水溶液100mlに注ぎ、ジクロロメタン50mlで抽出する操作を3回繰返した。ジクロロメタン層を集めて減圧乾固した後、ジリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル=1/1）で溶出し、溶出液を減圧乾固することにより、1-ナフチル-α-ローベンチル酢酸を得た。

10回にドライアップした。次いで、ヘキサン100回を添加して、遠取し、再結晶することにより、紫色結晶、融点51~53℃の3-インドリル酢酸クロライド48.3g(収率43.8%)を得た。

3-イソドリル酢酸クロライド40mLをクロロ  
ホルム3mLに溶解し、スペルミン40mL(スペル  
ミン/3-イソドリル酢酸クロライド(セル比)  
当1)とクロロホルム2mLの混合溶液に温度0℃  
で添加し、室温で2時間攪拌した後、ドライアイ  
フした。反応混合物を高速液体クロマトグラフィ  
ー(東ソー製、カラムODS 120T使用)に  
供し、N-[3-(3-イソドリルアセチルアミ  
ノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)

实施例 2

1-ナフチル酢酸 100 g と乾燥ベンゼン 50 ml  
との混合溶液に、チオニルクロライド 0.18 ml  
(チオニルクロライド / 1-ナフチル酢酸 (モル  
比) = 4) を添加し、還流下で搅拌して 1-ナフ

参考例 2

参考例1のリーベンチルプロマイドに代えて、  
ローオクチルプロマイドを用いる以外、参考例1  
と同様にして、1-ナフチル-2-ローオクチル  
酢酸を得た。

参考例 3

参考例1の  $n$ -ベンチルプロマイドに代えて、  
 $n$ -ドデシルプロマイドを用いる以外、参考例1  
 と同様にして、1-ナフチル- $\alpha$ - $n$ -ドデシル  
 酯酸を得た。

参考例 4

参考例1のローベンチルプロマイドに代えて、  
ローヘキサデシルプロマイドを用いる以外、参考  
例1と同様にして、1-ナフチル-ローリー-ヘキ  
サデシル酢酸を得た。

实施例 1

3'-インドリル酢酸 1 g を乾燥ジエチルエーテル 25 ml に溶解し、五塩化リン 1.35 g (五塩化リン/3'-インドリル酢酸(モル比) = 1, 1.3) を温度 5 ℃ で添加し、室温で 10 分間振拌し、

テル酢酸クロライドを得た。1-ナフチル酢酸クロライド 2.0 g とクロロホルム 2 ml の混合溶液を、スペルミン 4.0 g (スペルミン / 1-ナフチル酢酸クロライド (モル比) = 2) とクロロホルム 2 ml の混合溶液に 0 °C で滴加し、実施例 1 と同様にして N-[3-(1-ナフチルアセチルアミノ)プロピル] - N'-(3-アミノプロピル) - 1, 4-ブタンジアミンを得た。

实施例3

2-ナフチル酢酸100mgと乾燥ベンゼン0.4mlとの混合溶液に、チオニルクロライド0.35ml(チオニルクロライド/2-ナフチル酢酸(モル比)1:8)を添加し、実験例2と同様にして2-ナフチル酢酸クロライドを得た。2-ナフチル酢酸クロライド17mgとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スペルミン50mg(スペルミン/2-ナフチル酢酸クロライド(モル比)=3)とクロロホルム2mlとの混合溶液に添加し、実験例1と同様にしてN-[3-(2-ナフチルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)

## 特開平2-256656(7)

-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例4

p-クロロフェニル酢酸クロライド1.5gとクロロホルム1mlとの混合溶液を、スペルミン2.0g(スペルミン/p-フェニル酢酸クロライド(モル比)=1)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(フェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例5

p-クロロフェニル酢酸1.00gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.18g(チオニルクロライド/p-クロロフェニル酢酸(モル比)=4)を添加し、実施例2と同様にしてp-クロロフェニル酢酸クロライドを得た。得られたp-クロロフェニル酢酸クロライド1.6gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スペルミン5.0g(スペルミン/p-クロロフェニル酢酸(モル比)=3)とクロロホルム1mlのクロライド(モル比)=3)との混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてNとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN

(チオニルクロライド/シクロヘキシル酢酸(モル比)=4)を添加し、実施例2と同様にしてシクロヘキシル酢酸クロライドを得た。得られたシクロヘキシル酢酸クロライド1.4gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スペルミン5.0g(スペルミン/p-クロロフェニル酢酸クロライド(モル比)=3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(シクロヘキシルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例6

ヘプタン酸クロライド1.2gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スペルミン5.0g(スペルミン/p-ヘプタン酸クロライド(モル比)=3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(ヘプタノイルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例7

p-メトキシフェニル酢酸と乾燥ベンゼンとの

-[3-(p-クロロフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例8

p-ニトロフェニル酢酸1.00gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.18g(チオニルクロライド/p-ニトロフェニル酢酸(モル比)=4)を添加し、実施例2と同様にしてp-ニトロフェニル酢酸クロライド1.7gを得られたp-ニトロフェニル酢酸クロライド1.6gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スペルミン5.0g(スペルミン/p-ニトロフェニル酢酸(モル比)=3)とクロロホルム1mlのクロライド(モル比)=3)との混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてNとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(p-ニトロフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例9

シクロヘキシル酢酸1.00gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.14g

との混合溶液に、チオニルクロライド(チオニルクロライド/p-メトキシフェニル酢酸(モル比)=3)を添加し、通常下で2時間反応することにより、スローメトキシフェニル酢酸クロライドを得た。スローメトキシフェニル酢酸クロライドを、スペルミン5.0g(スペルミン/p-クロロホルム1mlとの混合溶液)とクロロホルム1mlとの混合溶液を、得られたスローメトキシフェニル酢酸クロライド(スペルミン/p-メトキシフェニル酢酸クロライド(モル比)=3)とクロロホルム2mlとの混合溶液に落下し、室温で2時間搅拌した後、減圧乾固した。反応混合物を逆相高速液体クロマトグラフィ(東ソー製、カラムODS 80TM使用)に供することにより、N-[3-(p-メトキシフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例10

実施例9のp-メトキシフェニル酢酸に代えて、9-アントリル酢酸を用いる以外、実施例9と同様にして、N-[3-(9-アントリルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 特開平2-256656(8)

ル) - 1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 1

実施例 9 の p-メトキシフェニル酢酸に代えて、  
1-ナフタレンカルボン酸を用いる以外、実施例  
9 と同様にして、N-[3-(1-ナフトイルア  
ミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)  
-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 2

実施例 9 の p-メトキシフェニル酢酸に代えて、  
参考例 1 で得た 1-ナフチル-α-ローベンチル  
酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N-  
[3-(1-ナフチル-α-ローベンチルアセチ  
ルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロ  
ピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 3

実施例 9 の p-メトキシフェニル酢酸に代えて、  
参考例 2 で得た 1-ナフチル-α-ローオクチル  
酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N-  
[3-(1-ナフチル-α-ローオクチルアセチ  
ルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロ  
ピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

同様に逆相高速液体クロマトグラフィに供するこ  
とににより、N-[3-(2-(1-ナフチル)エ  
チルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノブ  
チルアミノ)プロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 7

5, 9, 13-トリアザヘプタデカン-1, 1  
ジアミン 50 毫とクロロホルム 1 毫との混  
合溶液に、1-ナフチルアセチルクロライド (5,  
9, 13-トリアザヘプタデカン-1, 17-ジ  
アミン/1-ナフチルアセチルクロライド (モル  
比) = 3) とクロロホルム 2 毫との混合溶液を調  
合し、室温で 2 時間攪拌した後、減圧乾固した。  
反応混合物を実施例 9 と同様に逆相高速液体クロ  
マトグラフィに供することにより、[N-(1-  
ナフチルアセチルアミノ)]-5, 9, 13-ト  
リアザヘプタデカン-1, 17-ジアミンを得た。

各実施例で得られた化合物と、比較例としての  
ジオロウグモ毒 GSTX-3 を用い、神経伝導遮  
断活性を次のようにして調べた。  
イセエビ歩脚の伸張筋に記録電極を刺入し、文

ビル) - 1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 4

実施例 9 の p-メトキシフェニル酢酸に代えて、  
参考例 3 で得た 1-ナフチル-α-ローデシル  
酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N-  
[3-(1-ナフチル-α-ローデシルアセチ  
ルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロ  
ピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 5

実施例 9 の p-メトキシフェニル酢酸に代えて、  
参考例 4 で得た 1-ナフチル-α-ローヘキサデ  
シル酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、  
N-[3-(1-ナフチル-α-ローヘキサデシ  
ルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-ア  
ルアセチルアミノ)プロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

## 実施例 1 6

実施例 2 で得られた N-[3-(1-ナフチル  
アセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-ア  
ミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを、常法  
によりジボランを用いて還元した後、実施例 9 と

配神経を單一線維に分離し、刺激することにより、  
興奮性後シナプス電位 E P S P を発生させ、所定  
興奮性後シナプス電位 E P S P を発生させ、所定  
濃度の化合物を神経線維に投与し、各成分が E P  
S P に与える影響を調べた。

結果を表 1 ~ 表 3 に示す。

(以下、余白)

特開平2-256656(9)

表 1

	R	I	m	n	P	抑制度 (%)		抑制度 (%)	$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル
						$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル			
実施例13		3	4	1	44	75				
実施例14		3	4	3	10	18				
実施例15		3	4	3	10	18				
実施例16		3	4	3	1	20	80			
実施例17		4	3	4	2	19	85			
比試例		-	-	-	-	75	-			

表 3

	R	I	m	n	P	抑制度 (%)		抑制度 (%)	$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル
						$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル			
実施例18		3	4	3	1	3	1	44	79	
実施例19		3	4	3	1	3	1	32	-	
実施例20		3	4	3	1	3	1	20	50	
実施例21		3	4	3	1	3	1	32	79	
実施例22		3	4	3	1	3	1	5	45	
実施例23		3	4	3	1	3	1	32	-	

表 2

	R	I	m	n	P	抑制度 (%)		$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル
						$10^{-5}$ モル	$10^{-4}$ モル		
実施例7		3	4	3	1	3	1	44	79
実施例8		3	4	3	1	3	1	32	-
実施例9		3	4	3	1	3	1	20	50
実施例10		3	4	3	1	3	1	32	79
実施例11		3	4	3	1	3	1	5	45
実施例12		3	4	3	1	3	1	32	-

上記説から明らかなように、比較例のジロウグモキと同様、実施例の化合物は、いずれもグルタミン酸レセプター抑制効果を示す。

特許出願人 田中義郎  
代理人 井理士 井田克生